

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Konrad Herrmann et al.

Serial No: Art Unit:

Filing Date:

Title: POLYCYCLIC PYRIMIDINE -2,4(1H,3H)-DIONES WITH
FUNCTIONALIZED ALKYL RESIDUES AT THE 1- AND/OR
3-POSITION(S); METHODS FOR THEIR SYNTHESIS AND
PHARMACEUTICAL PREPARATION

Examiner:

PCT Application no: PCT/EP00/08126

PCT Application filing date: 21 August 2000

Priority Application Data: Country: Germany
Number: 199 40 494.1
Filing Date: 26 August 1999

April 26, 2001

Attorney's Docket No.: NNG201

CLAIM OF PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Sir:

Pursuant to Title 35, United States Code, Section 119
(1952), the undersigned hereby claims the benefit of the
filing date of a prior foreign patent application forming a
basis of the PCT application viz.:


Country: Germany
Application No.: 199 40 494.1
Date of Filing: 26 August 1999

In support of this claim, a certified copy of the
aforementioned foreign patent application is believed to have
been submitted by the World Intellectual Property
Organization and should have been received by the United
States Patent and Trademark Office prior to the expiration of
20 months from the first priority date of the application.

Respectfully submitted,

Konrad Herrmann et al.

By:



Horst M. Kasper, their attorney,
13 Forest Drive, Warren, N.J. 07059
Tel.: (908) 757-2839 Fax: (908) 668-5262
Reg.No. 29536; Docket No.: NNG201

*%ptn:pctnat:2(NNG201PC(April 26, 2001(tm

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 16 OCT 2000

WIPO

PCT

EP 00/08126

EU

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

| | |
|--------------------------|--|
| Aktenzeichen: | 199 40 494.1 |
| Anmeldetag: | 26. August 1999 |
| Anmelder/Inhaber: | IBFB GmbH Privates Institut für Biomedizinische Forschung und Beratung, Leipzig/DE |
| Bezeichnung: | Mehrcyclische Pyrimidin-2,4 (1H, 3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1-und/oder 3-Position, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen |
| IPC: | C.07 D, A 61 K |

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Weihmayr



Titel der Erfindung

Mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen

Zusammenfassung

Mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen

Die Erfindung hat die Aufgabe, die Titelverbindungen herzustellen, zu charakterisieren und ihre physiologische Wirksamkeit zu bestimmen.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Angabe von Synthesewegen, Herstellung der Stoffe und Angabe substanzspezifischer Charakteristika.

In pharmazeutischen Zubereitungen entwickeln die hergestellten Stoffe bemerkenswerte kollagenaseinhibierende Wirkung.

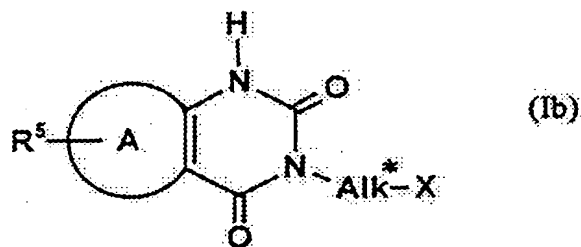
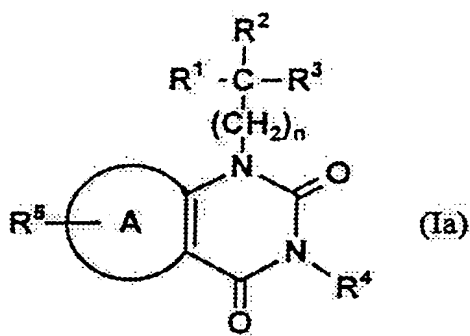
Als Beispiel wird 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion angeführt.



Mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position der allgemeinen Formeln Ia und Ib,



worin bedeuten:

R¹ Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto, Formylthio (-SCOH), Alkacylthio (-SCOAlk) und Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAlkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ H, Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl sowie (ggf. funktionalisiert) Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt und unverzweigt),

X Mercapto, Formylthio (-SCOH), Alkacylthio (-SCOAlk),
Hydroxyaminoalkylthio (-SAlkNHOH),

A anellierter Benzoring mit

R⁵ Wasserstoff, 6-Methyl, 8-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder
6,7-Dimethoxy

oder

in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,
der gegebenenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem
Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist,

sowie deren Tautomere und Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen bei Mensch und Tier, bei denen die Inhibierung von Kollagenasen und artverwandter Metalloproteasen einen Beitrag zur Heilung bzw. Abschwächung der durch diese Enzyme verursachten Symptome bewirkt.

Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sind in der Fachliteratur bislang noch nicht beschrieben.

Es ist bekannt, daß physiologisch die enzymatische Aktivität einer strikten, abgestimmten Regulation zwischen Aktivierung und Hemmung unterliegt. Eine ungebremschte enzymatische Aktivität dieser Enzyme führt besonders bei den rheumatischen Erkrankungen zum Abbau der Knorpelsubstanz und – pathophysiologisch bedeutsam – zu chronisch-schmerzhaften Veränderungen an den Gelenken.

Ein weiteres Beispiel der pathologischen Wirkung von Kollagenasen ist bei der Metastasierung von Tumoren gegeben. Sekretierte Kollagenasen bahnen sich einen Weg durch dichtes kollagenes Bindegewebe und ermöglichen es dadurch den Krebszellen aus dem Tumorverband auszuwandern und an anderer Stelle Tochtergeschwülste zu bilden.

Als weiteres relevantes medizinisch/kosmetisches Ergebnis nureichend gebremster Einwirkung von Kollagenasen ist das UV-induzierte Erythem zu nennen, das u.a. als Folge einer intensiven Sonnenbestrahlung auftritt. Durch die UV-Strahlen des Sonnenlichtes bzw. von Bräunungsgeräten werden u.a. Kollagenasen in der bestrahlten Haut aktiviert, die in der Folge Kollagen des Bindegewebes und der Blutkapillaren spalten und dadurch für die Symptome eines Sonnenbrandes verantwortlich sind.

Bei den exemplarisch aufgezeigten pathologischen Wirkungen der enzymatischen Aktion von Kollagenasen, können deren Folgeerscheinungen durch stabile Inhibitoren verhindert werden. Es ist naheliegend, die Vorstellung zu realisieren, diese Enzyme durch spezifische Inhibitoren gezielt zu hemmen, um dadurch z.B. eine fortschreitende Knorpeldestruktion bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu unterbrechen.

Es sind bereits Verfahren zur Gewinnung von Verbindungen mit kollagenaseinhibierender Wirkung bekannt. Diese Wirkstoffe besitzen in aller Regel eine proteinogene Struktur, die eine Verwandtschaft zu natürlichen Inhibitoren aufweisen, bei denen es sich um spezielle Proteine handelt. Diese proteinogen oder pseudoproteinogenen Substratanaloga besitzen als essentielles Strukturelement eine zinkbindende Gruppe, die das Zink-Ion im aktiven Zentrum der Metallionen-abhängigen Kollagenasen chelatisiert.

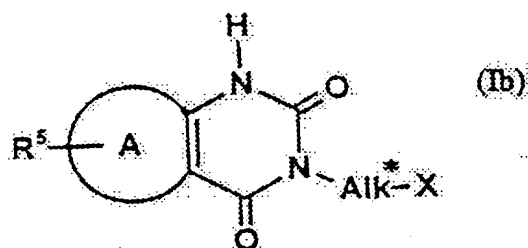
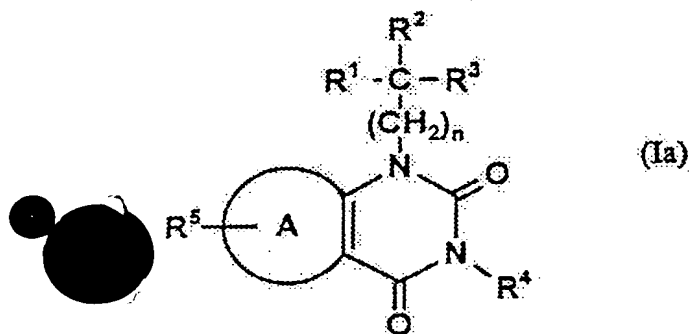
Bezüglich einer therapeutischen Anwendung weisen derartige proteinogene Wirkstoffe eine Reihe von Nachteilen wie ungenügende Resorbierbarkeit, in aller Regel kurze Halbwertszeiten sowie nur eine geringe Stabilität auf.

Es besteht daher ein Bedürfnis, Arzneimittel mit nicht-proteinogener Struktur zu entwickeln, die die Nachteile proteinogener Wirkstoffe nicht aufweisen. Insbesondere besteht ein Bedürfnis nach solchen neuen Wirkstoffen mit kollagenaseinhibierenden Eigenschaften, die ausreichend stabil und gut resorbierbar sind sowie eine Affinität zum Zink-Ion des aktiven Zentrums der Kollagenasen aufweisen.

Die Erfindung hat die Aufgabe, neue chemische Substanzen mit nicht-proteinogener Struktur aufzufinden, die vorzugsweise eine kollagenaseinhibierende Wirkung aufweisen. Es ist weiter die Aufgabe dieser Erfindung, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen als auch entsprechender Arzneimittel zu entwickeln, welche diese Verbindungen enthalten.

Die Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Die abhängigen Ansprüche betreffen vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen mehrcyclischen Pyrimidin-2,4(1H,3H)dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position besitzen die allgemeinen Formeln Ia und Ib,



worin bedeuten:

R¹ Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto, Formylthio (-SCOH), Alkacylthio (-SCOAlk) und Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAlkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ H, Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl sowie (ggf. funktionalisiert) Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt und unverzweigt),

X Mercapto, Formylthio (-SCOH), Alkacylthio (-SCOAlk), Hydroxyaminoalkylthio (-SAlkNHOH),

A anellierter Benzoring mit

R⁵ Wasserstoff, 6-Methyl, 8-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder 6,7-Dimethoxy

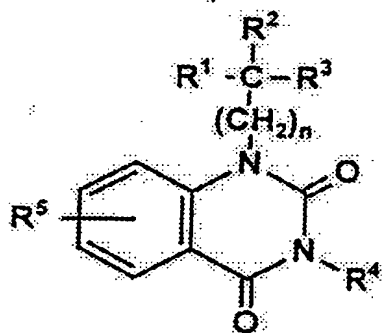
oder

in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,
 der gegebenenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem
 Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist.

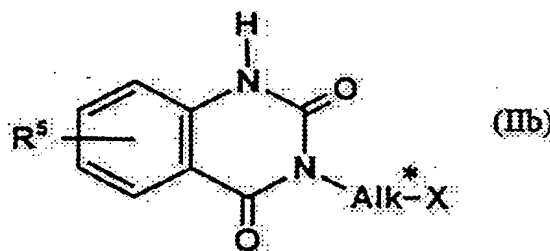
Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch ihre Salze, insbesondere ihre pharmakologisch geeigneten Salze verstanden, besonders die Natrium- und Ammoniumsalze, sowie auch ihre Tautomeren.

Die Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind neue chemische Substanzen mit enzyminhibitorischer, vor allem aber kollagenaseinhibierender Wirkung, aufgrund deren sie in der Human- und Veterinärmedizin vorteilhaft einsetzbar sind. Weiterhin ermöglichen diese Substanzen weiterführende Umsetzungen zu Verbindungen mit analogem oder verändertem Wirkprofil.

Von den Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sind als besondere Ausführungsform der Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formeln IIa und IIb hervorzuheben,



(IIa)



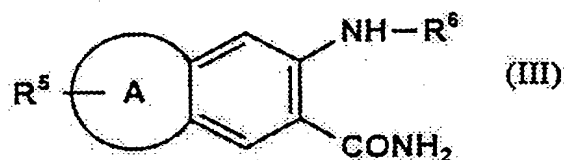
(IIb)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Alk, Alk*, n und X die oben genannten Bedeutungen besitzen.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib sowohl als solche als auch in ihrer tautomeren Form vorliegen, ferner auch als Salze, insbesondere als pharmazeutisch unbedenkliche Alkali- oder Ammoniumsalze.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, worin R_3 Mercapto und R_4 Wasserstoff bedeuten, sind gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

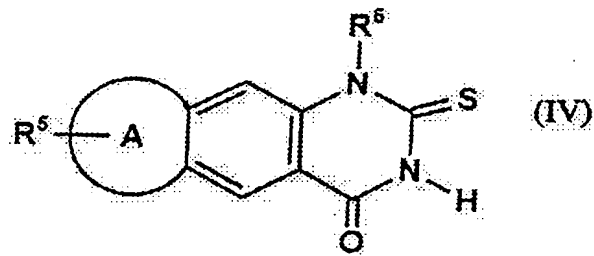
(A) Umsetzung von 2-(Alkenylamino)-1-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel III,



worin R_6 Alkenyl (C_3-C_6), wie z. B. Allyl, Methallyl, Crotyl, 1-Buten-4-yl, 3-Penten-1-yl und 3-Hexen-1-yl und

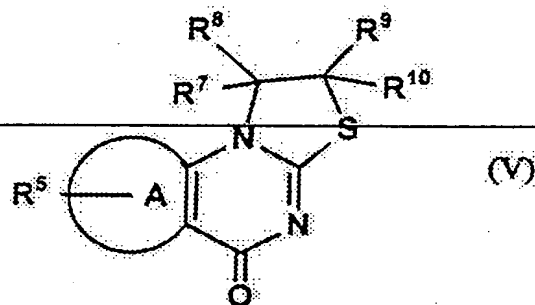
A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,
mit einem das $-C=S$ -Strukturelement übertragenden Agens, wie Thiophosgen, Thioharnstoff, Ammonium- oder Alkalithiocyanat/Salzsäure, 1,1'-Thiocarbonylbisimidazol oder Benzoylthiocyanat in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel,

- Rühren des Reaktionsansatzes,
- Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum,
- Hinzufügen von verdünnter Alkalilauge und mäßiges Erwärmen bis etwa $60^\circ C$,
- Abtrennen ungelöster Bestandteile durch Filtration,
- Abkühlen und Ansäuern des Filtrates,
- Erhitzen der erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



worin A, R₅ und R₆ dasselbe wie oben bedeuten,

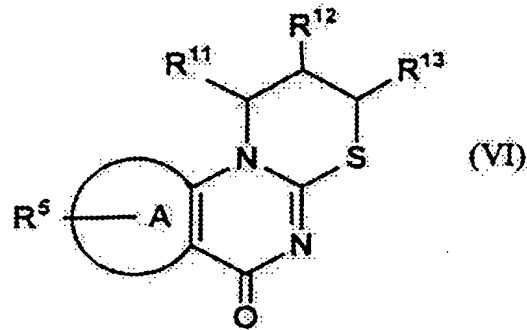
- mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin

R₇, R₈, R₉ und R₁₀ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

- bzw. Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin R_{11} , R_{12} , R_{13} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

- in einem Vakuum-Exsikkator über Kaliumhydroxyd oder
 - Einrühren der obigen Verbindungen in eine verdünnte, wäßrige Natriumcarbonatlösung,
 - Isolieren der Verbindungen,
 - Erhitzen dieser Verbindungen in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
-
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,

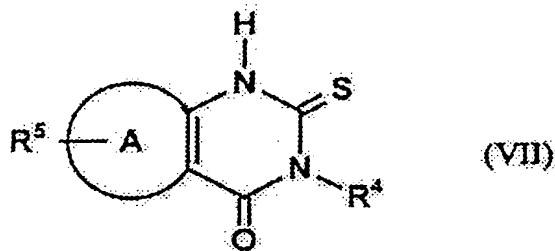
Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren, worin R_4 ausnahmslos Wasserstoff bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia,

worin

R_3 Mercapto, R^4 Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl sowie (ggf. funktionalisiert) Phenyl, n 1 oder 2 und Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

B) Umsetzung von bi- und tricyclischen 3-Alkyl(bzw. Benzyl oder Phenyl)-pyrimidin-4(3H)-on-2(1H)-thionen der allgemeinen Formel VII,



worin R^4 Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl, (ggf. funktionalisiert) Phenyl und Alk,
A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1, ω -Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,



worin

m 2, 3 oder 4 und

~~Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,~~

in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel,

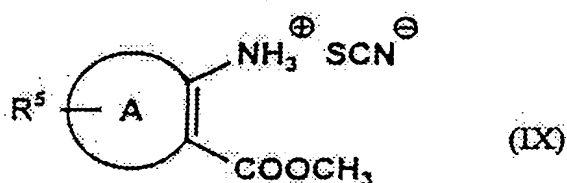
- vorzugsweise in Dimethylformamid unter Zugabe von Kaliumcarbonat, durch längeres Rühren bei Raumtemperatur,
- Zugabe von verdünnter Salzsäure,
- längerem Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Filtration der heißen Reaktionslösung,
- Abkühlen und Aufbewahren der Lösung bei 4° C

- unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R_3 Mercapto, R^4 Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl, (ggf. funktionalisiert) Phenyl und Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

oder

- (C) Umsetzung von 2-Ammoniumcarbonsäuremethylesterthiocyanaten der allgemeinen



Formel IX,

worin A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1, ω -Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,

worin

m 2 oder 3 und

Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

- Erhitzen der Reaktionspartner unter Rühren bis zum Rückfluß,
- Abkühlen und Isolieren des Niederschlages,
- Waschen mit Diethylether und Trocknen,
- Lösen des Niederschlages in Wasser,
- Filtrieren der Lösung und Zugabe von verdünnter Natronlauge bis pH 10,

- Isolierung des ausgefallenen Niederschlages und Waschen mit Wasser,
- Trocknen des Niederschlages und intensives Schütteln mit Chloroform,
- Isolierung des Niederschlages und Trocknen,
- Umkristallisieren mit einem Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol,

unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel V,

gewonnen durch Umsetzung mit Dibrommethan,

worin R_7 , R_8 , R_9 und R_{10} Wasserstoff und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

bzw. der Verbindung der allgemeinen Formel VI,

gewonnen durch Umsetzung mit 1,3-Dibrompropan

worin R_{11} , R_{12} , R_{13} Wasserstoff und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel V bzw. VI in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren,

worin R_1 , R_2 , R_4 Wasserstoff, R_3 Mercapto, n 1 oder 2 und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

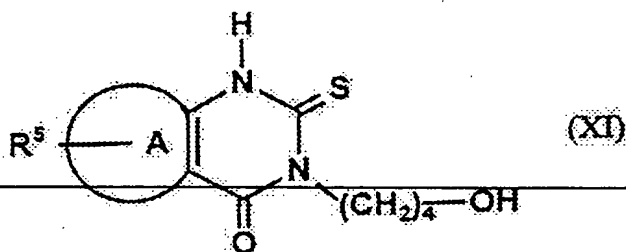
worin Alk* n-Butylen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(D) Umsetzung von 2-Isothiocyanato-1-carbonsäureester der allgemeinen Formel X,



worin Alk, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten, mit 4-Aminobutan-1-ol bei Raumtemperatur unter intensivem und längerem Rühren

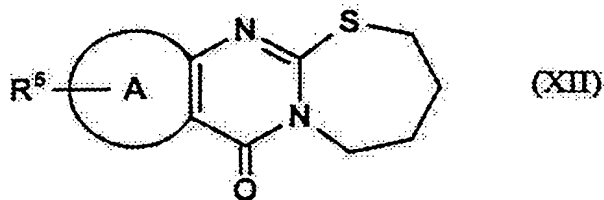
- Hinzufügen von Wasser unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel XI,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes und Isolieren des Kristallisates,

- Hinzufügen von wässriger Natriumcarbonatlösung zum Kristallat bis etwa pH 9,
- Isolieren des Kristallisates, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-a]pyrimidin-7-one der allgemeinen Formel XII,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel XII in sehr verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser wässrigen Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,

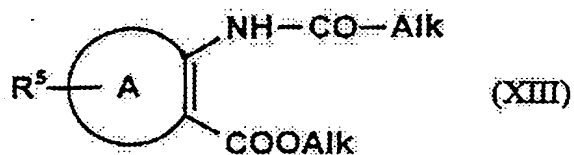
-
- Waschen und Trocknen des Kristallisats

unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren, worin

Alk* n-Butylen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt und unverzweigt), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(E) Umsetzung von 2-Alkoxycarbonylamino-1-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel XIII,



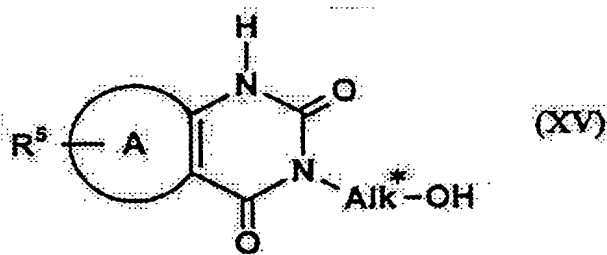
worin Alk Alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_3$) und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit Aminoalkanolen der allgemeinen Formel XIV,

worin Alk^* Alkylen ($\text{C}_4\text{-C}_{12}$; verzweigt und unverzweigt) bedeuten,

durch Erwärmen in prinzipiell bekannter Reaktion,

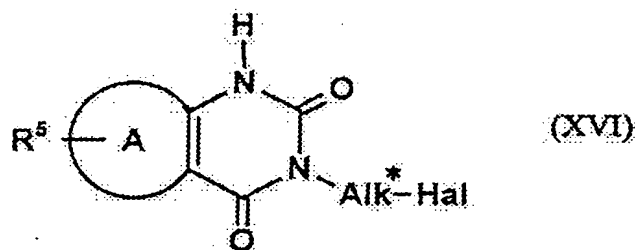
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
 - Zugabe von Wasser und verdünnter Salzsäure bis etwa pH 4,
-
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω -Hydroxyalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XV,



worin Alk^* Alkylen ($\text{C}_4\text{-C}_{12}$; verzweigt und unverzweigt) und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XV konzentrierter Salzsäure, Phosphortrichlorid oder Phosphoroxidchlorid, vorzugsweise jedoch mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure, durch

- Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω -Haloalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XVI,



worin Hal Chlor oder Brom und Alk*, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI in einem hochsiedenden, polaren Lösungsmittel mit Thioharnstoff,

- Erhitzen unter Rückfluß,
 - Abkühlen des Reaktionsansatzes,
 - Zugabe von Wasser und verdünnter Natronlauge bis zum Erreichen eines alkalischen pH-Wertes,
 - Nach Aufklaren der Lösung filtrieren und
 - Zugabe von verdünnter Salzsäure bis etwa pH 3,0,
-

- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter

Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren

worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt und unverzweigt), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin R₃ Formylthio (-SCOH) oder Alkacylthio (-SCOAlk) und R₁, R₂, R₄, Alk, n, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(F) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R₃ Mercapto und R₁, R₂, R₄, Alk, n, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (für Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R₃ Formylthio (-SCOH) bedeutet)

~~bzw. mit Alkancarbonsäurechloriden (AlkCOCl) oder~~

Alkancarbonsäureanhydriden (AlkCOOCOAlk) für Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R₃ Alkacylthio (-SCOAlk) bedeutet,

- jeweils in Pyridin oder in
- acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,
- bei Raumtemperatur,
- Abdestillieren des Lösungsmittels,
- Zugabe von Wasser,

- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter

Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren, worin R_3 Formylthio oder Acylthio bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin X Formylthio (-SCOH) oder Alkacylthio (-SCOAlk) und Alk*, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(G) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

worin X Mercapto und Alk*, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (für Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin X Formylthio (-SCOH) bedeutet) bzw. mit Alkancarbonsäurechloriden (AlkCOCl) oder Alkancarbonsäureanhydriden (AlkCOOCOAlk) für Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin X Alkacylthio (-SCOAlk) bedeutet,

- jeweils in Pyridin oder in

- acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,

- bei Raumtemperatur,

- Abdestillieren des Lösungsmittels,

- Zugabe von Wasser,

- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren, worin X Formylthio oder Acylthio bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib worin R_3 bzw. X jeweils Hydroxyaminoacylalkylthio ($-SAlkCONHOH$) und R_1 , R_2 , R_4 , Alk und n bzw. Alk^* , A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(H) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib,

worin R_3 Mercapto und R_1 , R_2 , R_4 , Alk und n bzw. Alk^* A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit α -Chloracylhydroxamsäuren,

vorzugsweise Chloracetylhydroxamsäure ($ClCH_2CONHOH$),

- jeweils in Pyridin oder in
 - acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,
 - bei Raumtemperatur,
 - Abdestillieren des Lösungsmittels,
-
- Zugabe von Wasser,
 - Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter

Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib oder ihrer Tautomeren, worin R_3 bzw. X Hydroxyaminoacylalkylthio bedeutet.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung können die unter (A-H) beschriebenen Verfahren variiert werden.

Weitere Ausführungsformen der Erfindung können beispielsweise bei der Durchführung des Verfahrens (A) darin bestehen,

- daß die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Benzoylisothiocyanat in absolutiertem Aceton erfolgen.
 - Bei der Durchführung des Verfahrens (B) besteht eine weitere Ausführungsformen der Erfindung darin,
 - daß die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII in absolutiertem Dimethylformamid mit getrocknetem Kaliumcarbonat erfolgen.
-
-

Untersuchungen zur enzyminhibierenden Wirkung

Hemmung von humaner Matrixmetalloprotease 2 (MMP-2) und *Clostridium histolyticum*-Kollagenase durch Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib

| Verbindung | humane MMP-2 | Clostridium histolyticum-Kollagenase |
|------------|--------------|--------------------------------------|
|------------|--------------|--------------------------------------|

nach

Beispiel

H e m m u n g (%)

Konz.: 20µM

Konz.: 10µM

Konz.: 20µM

| | | | |
|----|------|------|------|
| 1 | 43,0 | | 47,7 |
| 2 | 7,0 | | |
| 3 | | 37,9 | 36,3 |
| 4 | 87,8 | | 18,6 |
| 5 | 16,3 | | 25,5 |
| 6 | 10,3 | | 76,2 |
| 7 | 86,3 | 61,9 | 87,1 |
| 8 | | | 25,4 |
| 9 | 72,0 | | |
| 10 | | | 31,7 |
| 11 | 53,6 | | 44,7 |
| 14 | | 52,4 | 17,4 |

Hemmung von *Clostridium histolyticum*-Kollagenase

Die Aktivität von *Clostridium histolyticum*-Kollagenase läßt sich in einem einfachen spektroskopischen Test mit dem Peptidsubstrat FALGPA (Furylacryoyl-Leu-Gly-Pro-Ala) bestimmen. Die Hemmung dieser Aktivität wird durch Zusatz der entsprechenden Verbindungen im Testansatz ermittelt. Enzym und Substrat sind kommerziell verfügbar.

Hemmung von Matrix-Metalloproteinase-2 (MMP-2)

MMP-2 (Gelatinase) wird von kultivierten dermalen Fibroblasten in beträchtlichen Mengen in das Kulturmedium abgegeben und ist daher leicht zugänglich. Die sezernierte Proform kann durch Trypsinaktivierung oder durch Behandlung mit organischen Quecksilberverbindungen in die enzymatisch aktive Form überführt werden. Für die Aktivitätsbestimmung wurde ein Screeningsystem für Kollagenaseinhibitoren auf der Basis der proteolytischen Aktivität dieses Enzyms aufgebaut.

Hierzu werden humane dermale Fibroblasten nach etablierten Standardmethoden gewonnen und kultiviert und der zellfreie Kulturüberstand mit Trypsin behandelt. Trypsin wird danach mit einem spezifischen Inhibitor (TLCK) inaktiviert und die aktive MMP-2 durch Gelfiltration an Sepharose teilgereinigt. Die Identifizierung und Charakterisierung von MMP-2 erfolgte durch die Verfügbarkeit eines kommerziellen Immuntests.

Für die Messung der MMP-2-Aktivität wurde ein nicht-radioaktives, einfaches
Screeningsystem mit Gelatine als Substrat entwickelt, das die einfache Testung einer großen Zahl von Verbindungen und die kinetische Charakterisierung erlaubt. Hierzu wird die teilgereinigte MMP-2 in einer geeigneten Verdünnung mit Gelatine unter definierten und standardisierten Bedingungen (Puffer, pH, Temperatur, Inhibitorzusatz) inkubiert und nicht-gespaltene Gelatine von deren Spaltprodukten dadurch getrennt, daß diese Mischung durch ein Nitrocellulosefilter gesaugt wird. Hochmolekulare Gelatine wird an die Nitrocellulose fixiert, niedermolekulare Peptide können den Filter passieren. Die an die Nitrocellulose fixierte Gelatine läßt sich danach z.B. durch Ponceau S bzw. Coomassieblau anfärben und die Färbung quantifizieren. Für die Fixation der Reaktionsansätze kommen gebräuchliche Dot (bzw. Slot)-Blot-Apparaturen in Betracht. Die Quantifizierung der Färbung erfolgt vorzugsweise mit Hilfe eines Geldokumentationssystems erfolgen.

Die Eichung dieses Screeningsystems erfolgte durch Vergleich mit einem etablierten Kollagenase-Assay, bei dem radioaktiv bzw. fluorogen markiertes Kollagen als Substrat eingesetzt wird.

Prüfung der Hemmwirkung durch zymographische Analyse

Durch Zymographie lassen sich komplexe Mischungen von Proteasen einfach analysieren. Dazu wird ein Proteinsubstrat (meist Casein oder Gelatine) in ein Polyacrylamidgel einpolymerisiert und die Enzymmischungen in dem entstandenen Gel elektrophoretisch aufgetrennt. Nach der Trennung werden die Gele in einem geeigneten Puffer inkubiert, wobei die Proteasen das einpolymerisierte Substrat an ihrer jeweiligen Position abbauen. Nach Fixierung und Färbung lassen sich Lysebanden identifizieren, die entsprechenden Enzymen zugeordnet werden können.

Die Wirkung der Verbindungen wurde auch in einer zymographischen Analyse überprüft. Die potentiellen Kollagenaseinhibitoren können hierbei entweder zusammen mit Gelatine in das Gel einpolymerisiert werden, oder mit der Enzymprobe nach Vorinkubation auf das Elektrophoresegel aufgetragen werden. Dies ist möglich, da die Verbindungen im Gegensatz zu proteinogenen Inhibitoren keine elektrischen Ladungen aufweisen (unterhalb des pK-Wertes der SH-Gruppen) und während der Elektrophorese nicht abgetrennt werden.

Mit einer solchen Zymographie können komplexe Quellen von Kollagenasen untersucht werden. Im besonderen ist die Analyse der Wirkung der neu synthetisierten Verbindungen auf die Kollagenasen von Zellkulturüberständen, von Synovialflüssigkeit und von Gewebeextrakten durchgeführt worden. Die Unterscheidung von metallabhängigen Proteasen und anderen in diesen komplexen Lösungen vorhandenen proteolytischen Enzymen kann durch die spezifische Hemmung mit Phenanthrolin erfolgen.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1

(R,S)-1-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, R^1 = Wasserstoff, R^2 = Methyl, R^3 = Mercapto, R^4 = Wasserstoff, $n = 1$,

A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

a) 2-Allylaminobenzoessäureamid (Formel III, R^6 = Allyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

13,60 g (0,1mol) 2-Aminobenzamid werden in 80 ml Wasser suspendiert. Der Suspension werden 6,90 g Kaliumcarbonat sowie 7,70 g (0,1mol) Allylchlorid hinzugefügt. Danach wird der Reaktionsansatz 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wird das ausgefallene Kristallisat aus Ethanol/Wasser (1:1; v/v) umkristallisiert. Es werden 13,8 bis 14,3 g 2-Allylaminobenzoessäureamid erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,2). F.: 88-92°C (Ethanol/Wasser).

Ausbeute: 79%.

b) 1-Allylchinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel IV, R^6 = Allyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

8,81 g (0,05mol) der nach a) hergestellten dc-reinen Verbindung werden in 50 ml abs. Aceton gelöst und mit 0,06mol Benzoylisothiocyanat versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert. Zu dem Rückstand werden zunächst 50 ml Wasser und danach 10%ige Natronlauge bis pH 9 unter Rühren hinzugefügt. Unter Rühren wird der Ansatz langsam auf 60°C erwärmt und von wenig ungelösten Anteilen durch Filtrieren befreit. Nach Abkühlen der Lösung wird mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 5,35 g 1-Allylchinazolin-4(3H)-on-1(H)-thion erhalten. Hellgelbe Kristalle.

$C_{11}H_{10}N_2OS$ (218,3). F.: 179-180°C (Ethanol).

Ausbeute: 49%.

IR (ν in cm^{-1}): 1608 (NH), 1692 (C=O), 2948 (CH₂).

MS m/e (%B): M^+ 218(27), 203(100), 119(21), 77(33).

c) (R,S)-2-Methyl-1,2-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on-hydrobromid (Formel V, $R^7 = R^8 = R^{10}$ Wasserstoff, $R^9 = \text{Methyl}$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$)

2,18 g (0,01 mol) der nach b) hergestellten dc-reinen Verbindung werden mit 20 ml konz. Bromwasserstoffsäure 30 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgefrittet und im Vakuum-Exsiccator über Kaliumhydroxid getrocknet. Es werden 1,67 g (R,S)-2-Methyl-1,2-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on-hydrobromid als dc-reine Verbindung erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{11}H_{10}N_2OS \times HBr$ (298,3). F.: 242-247°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1618 (C=N), 1686 (C=O), 2922 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 218(100), 203(13), 190(49), 175(17).

d) (R,S)-1-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion (Formel Ia, $R^1 = \text{Wasserstoff}$, $R^2 = \text{Methyl}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Wasserstoff}$, $n = 1$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$)

1,50 g der nach c) hergestellten Verbindung werden in eine aus 0,6 ml konzentrierter Schwefelsäure, 1,5 ml Eisessig und 66 ml Wasser bereitete Säuremischung eingetragen und am Rückflußkühler 8 Stunden erhitzt. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgefrittet, mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 1,05 g (R,S)-1-(2-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236,3). F.: 170-173°C (Ethanol).

Ausbeute: 89%.

IR (ν in cm^{-1}): 1608 (NH), 1682 (C=O), 1702 (C=O), 2554 (SH), 2922 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 236(6), 204(21), 176(17), 162(89), 149(34), 132(100).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220,2 (4.83), 244,2 (4.22), 310,8 (3.94).

Beispiel 2

1-(2-Mercapto-2-methyl-propyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Methyl}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Wasserstoff}$, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Farblose Kristalle. $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 183-186°C (Ethanol).

Ausbeute: 76% (bezogen auf den letzten Syntheseschritt).

IR (ν in cm^{-1}): 1610 (NH), 1684 (C=O), 1712 (C=O), 2552 (SH), 2928 (CH_2).

MS m/e (%B): $\text{M}^+ + 1$ 251(100), M^+ 250(8), 217(9), 176(58), 162(33), 149(100), 132(50).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.0 (4.36), 245,2 (3.80), 312.2 (3.61).

Die Darstellung dieses Mercapto-Derivates erfolgte analog Beispiel 1.

Dabei wurden folgende Zwischenstufen isoliert und charakterisiert:

a) 2-Methallylaminobenzoessäureamid (Formel III, $\text{R}^6 = \text{Methallyl}$, A = Benzoring mit $\text{R}^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 2-Aminobenzamid und Methallylchlorid. Ausbeute: 87%.

Farblose Kristalle. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (190,2). F.: 130°C (Ethanol/Wasser).

IR (ν in cm^{-1}): 1622 asymm.(NH, C=O), 2910 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 190(50), 173(86), 158(19), 144(47), 132(100).

b) 1-Methallylchinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel IV, $\text{R}^6 = \text{Methallyl}$, A = Benzoring mit $\text{R}^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 2-Methallylaminobenzoessäureamid und Benzoylisothiocyanat in abs. acetonischer Lösung. Ausbeute: 53%.

Hellgelbe Kristalle. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (232,3). F.: $181-182^\circ\text{C}$ (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1606 (NH), 1682 (C=O), 2930 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(31), 217(100), 199(27), 184(11), 119(13).

c) 2,2-Dimethyl-1,2-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on (Formel V, $\text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{Wasserstoff}$, $\text{R}^9 = \text{R}^{10} = \text{Methyl}$, A = Benzoring mit $\text{R}^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus

1-Methallylchinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion und konz. Bromwasserstoffsäure. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird bei Raumtemperatur mit 5%iger Natriumcarbonatlösung digeriert. Ausbeute: 87%.

Farblose Kristalle. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (232,3). F.: 269°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1618 (NH), 1684 (C=O), 2923 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(100), 217(15), 204(18), 189(38), 171(26).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 234.0 (4.31), 254.5 (4.38), 309,5 (3.90).

Die Umsetzung der nach c) gewonnenen Verbindung analog der unter 1d) aufgeführten Verfahrensweise liefert 1-(2-Mercapto-2-methyl-propyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

Beispiel 3

(R,S)-1-(3-Mercapto-2-methyl-propyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^4 = \text{Wasserstoff}$, $R^2 = \text{Mercapto}$, $R^3 = \text{Methyl}$, $n = 2$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Farblose Kristalle. $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 142-143°C (Ethanol).

Ausbeute: 86% (bezogen auf den letzten Syntheseschritt).

IR (ν in cm^{-1}): 1610 (NH), 1680 (C=O), 1694 (C=O), 2554 (SH).

MS m/e (%B): $M^+ + 1$ 251(100).

Die Darstellung dieses Mercapto-Derivates erfolgte analog Beispiel 1.

Dabei wurden folgende Zwischenstufen isoliert und charakterisiert:

a) 2-(But-1-en-4-yl-amino)-benzoesäureamid (Formel III, $R^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 2-Aminobenzamid und 4-Brom-1-buten. Ausbeute: 59%.

Farblose Kristalle. $C_{11}H_{14}N_2O$ (190,2). F.: 114-115°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1622 (C=O), 2930 (CH_2), 2942 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 190(15), 149(46), 132(100).

b) 1-(But-1-en-4-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel IV, $R^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 2-(But-1-en-4-yl)-aminobenzoesäureamid und Benzoylisothiocyanat in abs. acetonischer Lösung. Ausbeute: 39%.

Hellgelbe Kristalle. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 184-185°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1608 (NH), 1682 (C=O), 2950 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(35), 203(74), 178(53), 162(8), 145(12), 132(29) 120(100).

c) (R,S)-3-Methyl-2,3-dihydro-1H,6H-[1,3]thiazino[3,2-a]chinazolin-6-on (Formel VI, $R^{11} = R^{12} = \text{Wasserstoff}$, $R^{13} = \text{Methyl}$, A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Dargestellt aus 1-(But-1-en-4-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion und konz. Bromwasserstoffsäure.

Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird bei Raumtemperatur mit 5%iger Natriumcarbonatlösung digeriert. Ausbeute: 84%.

Farblose Kristalle. $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 198-201°C (Ethanol).

IR (ν in cm^{-1}): 1636 (C=N), 1708 (C=O), 2926 (CH_2), 2962 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 232(100), 204(77), 162(36), 132(42).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 230.5 (4.27), 257.5 (4.46), 305,5 (3.94).

Die Umsetzung der nach c) gewonnenen Verbindung analog der unter Beispiel 1 d) aufgeführten Verfahrensweise ergibt (R,S)-1-(3-Mercaptobut-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

Beispiel 4

1-(3-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = R^4 =$ Wasserstoff, $R^3 =$ Mercapto, $n = 2$, A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

a) 2,3-Dihydro-1H,6H-[1,3]thiazino[3,2-a]chinazolin-6-on (Formel VI, $R^{11} = R^{12} = R^{13} =$ Wasserstoff, A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

5,04 g (24 mmol) 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat (Formel IX, A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff) werden mit 50,0 g 1,3-Dibrompropan unter ständigem Rühren 150 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird in Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Durch Zugabe von 10%iger Natronlauge (bis pH 10) zum Filtrat wird ein Niederschlag gewonnen, der abgefrittet und mit Wasser gewaschen wird. Nach dem Trocknen des Feststoffes wird dieser mit 30 ml Chloroform intensiv geschüttelt. Der unlösliche Rückstand wird isoliert und nach dem Trocknen umkristallisiert.

Farblose Kristalle. $C_{11}H_{11}N_2OS$ (218,3). F.: 236°C (Methylglykol).

Ausbeute: 27% (bezogen auf 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat).

IR (ν in cm^{-1}): 1600 (C=N), 1632 (C=O), 2926 (CH_2), 2956 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 218(100), 190(96), 162(25), 132(46), 118(14).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ε): 230.4 (4.23), 257.4 (4.37), 305,0 (3.88), 314,6 (3,84).

b) Aus 1,0 g (4,6 mmol) der nach a) erhaltenen Verbindung wird analog der unter Beispiel 1d) aufgeführten Verfahrensweise 1-(3-Mercaptopropyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion gewonnen.

Farblose Kristalle. C₁₁H₁₂N₂O₂S (236,3). F.: 154-157°C (Ethanol).

Ausbeute: 79%.

IR (ν in cm⁻¹): 1610 (NH), 1682 (C=O), 1702 (CH₂), 2544 (SH).

MS m/e (%B): M⁺ 236(81), 203(100), 189(10), 176(32), 162(16), 160(26), 146(33), 132(98).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ε): 220.4 (4.74), 245.2 (4.13), 313.0 (3.87).

Beispiel 5

1-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, R¹ = R² = R⁴ = Wasserstoff, R³ = Mercapto, n = 1,

A = Benzoring mit R⁵ = Wasserstoff).

a) 1,2-Dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]chinazolin-5-on (Formel V, R⁷ = R⁸ = R⁹ = R¹⁰ Wasserstoff, A = Benzoring mit R⁵ = Wasserstoff).

Die Reindarstellung dieser literaturbekannten Verbindung erfolgt analog Beispiel 4 nach

der unter a) angegebenen Verfahrensweise aus 5,04 g (24 mmol) 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat und 50,0 g 1,2-Dibromethan. Farblose Kristalle.

C₁₀H₈N₂OS (204,3). F.: 238-239°C (Methylglykol).

Ausbeute: 31% (bezogen auf 2-Ammoniumbenzoesäuremethylesterthiocyanat).

IR (ν in cm⁻¹): 1608 (C=N), 1644 (C=O), 2948 (CH₂), 2986 (CH₂).

MS m/e (%B): M⁺ 204(100), 176(83), 132(38), 104(11).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ε): 232.8 (4.13), 254.4 (4.21), 308,8 (3.63).

b) Aus 1,02 g (5,0 mmol) der nach a) erhaltenen Verbindung wird analog der unter Beispiel 1 d) aufgeführten Verfahrensweise 1-(2-Mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion gewonnen.

Farblose Kristalle. C₁₀H₁₀N₂O₂S (222,3). F.: 178-181°C (Ethanol).

Ausbeute: 84%.

IR (ν in cm⁻¹): 1606 (NH), 1698 asymm. (C=O), 2552 (SH).

MS m/e (%B): M^+ +1 222(100).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.4 (4.43), 245.2 (3.83), 313.0 (3.57).

Beispiel 6

1-(2-Mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 =$ Wasserstoff, $R^3 =$ Mercapto, $R^4 =$ Methyl, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

1,92 g (10 mmol) des literaturbekannten 3-Methyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion (Formel VII, $R^4 =$ Methyl, A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff) werden in 30 ml abs. Dimethylformamid eingetragen und mit 1,5 g (11 mmol) getrocknetem Kaliumcarbonat versetzt. Unter Rühren werden dem Ansatz 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan zugetropft. Nach 24 Stunden wird der Reaktionsansatz mit 150 ml 10%iger Salzsäure versetzt und 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt und anschließend heiß filtriert. Nach dem Erkalten wird der Ansatz 12 Stunden bei ca. 4 °C aufbewahrt. Der gebildete Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 780 mg dc-reines 1-(2-Mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236,3). F.: 171-175°C (Ethanol).

Ausbeute: 33%.

IR (ν in cm^{-1}): 1648 (C=O), 1696 (C=O), 2560 (SH), 2942 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 236(13), 189(6), 176(100), 146(7), 132(81), 119(34).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.5 (4.60), 248.0 (3.88), 311,0 (3.68).

Beispiel 7

1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 =$ Wasserstoff, $R^3 =$ Mercapto, $R^4 =$ Methyl, $n = 2$,

A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

Analog Beispiel 6 werden 1,92 g (10 mmol) 3-Methyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,42 g (12 mmol) 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Es werden 525 mg dc-reines 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 105-107°C (Ethanol). Ausbeute: 21%.

IR (ν in cm^{-1}): 1640 (C=O), 1700 (C=O), 2542 (SH), 2932 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 250(65), 217(83), 203(9), 190(30), 176(13), 160(27), 146(35).

Beispiel 8**3-Ethyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion**

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Ethyl}$, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Analog Beispiel 6 werden 2,06 g (10 mmol) des literaturbekannten 3-Ethyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan umgesetzt. Es werden 475 mg dc-reines 3-Ethyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 114-115°C (Ethanol). Ausbeute: 19%.

IR (ν in cm^{-1}): 1660 (C=O), 1696 (C=O), 2569 (SH).

MS m/e (%B): M^+ 250(11), 203(6), 190(64), 162(41), 146(16), 132(100).

Beispiel 9**3-Ethyl-1-(3-mercaptoprop-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion**

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Ethyl}$, $n = 2$,

A = Benzoring mit $R^5 = \text{Wasserstoff}$).

Analog Beispiel 6 werden 2,06 g (10 mmol) 3-Ethyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,42 g (12 mmol) 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Es werden 607 mg dc-reines 3-Ethyl-1-(3-mercaptoprop-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{13}H_{16}N_2O_2S \times H_2O$ (264,3 x 18). F.: 110-114°C (Ethanol). Ausbeute: 23%.

IR (ν in cm^{-1}): 1652 (C=O), 1702 (C=O), 2562 (SH), 2932 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 264(55), 231(67), 217(8), 203(16), 176(42), 160(23), 146(45).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 222.2 (4.75), 244.0 (4.08), 313,0 (3.87).

Beispiel 10**6,7-Dimethoxy-1-(2-mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion**

(Formel Ia, $R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $R^3 = \text{Mercapto}$, $R^4 = \text{Methyl}$, $n = 1$,

A = Benzoring mit R^5 in 6- und 7-Position jeweils $-\text{OCH}_3$).

Analog Beispiel 6 werden 2,52 g (10 mmol) des literaturbekannten 6,7-Dimethoxy-3-methyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan umgesetzt.

Es werden 1,36 g dc-reines 6,7-Dimethoxy-1-(2-mercaptoethyl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten. Farblose Kristalle.

$C_{13}H_{16}N_2O_4S$ (296,3). F.: 121-122°C (Ethanol). Ausbeute: 46%.

IR (ν in cm^{-1}): 1650 (C=O), 1696 (C=O), 2550 (SH), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 296(52), 236(100), 221(43), 192(89), 164(18), 149(20), 134(13).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 237.0 (4.59), 259.5 (3.95), 322,0 (3.84).

Beispiel 11

3-Benzyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ia, $R^1 = R^2 =$ Wasserstoff, $R^3 =$ Mercapto, $R^4 =$ Benzyl, $n = 1$,

A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

Analog Beispiel 6 werden 2,68 g (10 mmol) des literaturbekannten 3-Benzyl-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion mit 2,23 g (12 mmol) 1,2-Dibromethan umgesetzt. Es werden 905 mg dc-reines 3-Benzyl-1-(2-mercaptoethyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{17}H_{16}N_2O_2S$ (312,4). F.: 111-114°C (Ethanol). Ausbeute: 29%.

IR (ν in cm^{-1}): 1656 (C=O), 1698 (C=O), 2573 (SH).

MS m/e (%B): M^+ 312(13), 252(93), 235(7), 146(23), 132(100).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 223.0 (4.81), 246.2 (4.15), 311,8 (3.84).

Beispiel 12

3-(4-Mercaptobut-1-yl)-chinazolin-2,4-(1H,3H)-dion

(Formel Ib, Alk* = Butylen ($-(CH_2)_4-$), X = Mercapto,

A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff).

a) 3-(4-Hydroxybut-1-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion

(Formel XI, A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff)

9,65 g (0,05mol) des literaturbekannten 2-Isothiocyanatobenzoessäuremethylester (Formel X, Alk Methyl und A = Benzoring mit $R^5 =$ Wasserstoff) werden zu 4,45 g (0,05mol) 4-Aminobutan-1-ol gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 40 ml Wasser hinzugefügt. Der gebildete Niederschlag wird abgefrittet, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen

umkristallisiert. Es werden 10,6 g 3-(4-Hydroxybut-1-yl)-chinazolin-4(3H)-on-2(1H)-thion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S \times 0.5 H_2O$ (250,3 + 9,0). F.: 168-172°C (Ethanol).

Ausbeute: 85%.

IR (ν in cm^{-1}): 1622 (NH), 1652 (C=O), 2950 (CH_2), 3408 (OH).

MS m/e (%B): M^+ +1 251(100).

b) 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-b]chinazolin-7-on (Formel XII, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

5,0 g (0,02mol) der nach a) hergestellten dc-reinen Verbindung werden in 35 ml konz. Salzsäure eingetragen. Der Ansatz wird 90 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt. Anschließend wird unter Rühren zu dem Kristallisat bis pH 8 5%ige Natriumcarbonat-Lösung hinzugefügt. Der gesammelte Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 3,8 g 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-b]chinazolin-7-on erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3). F.: 116-118°C (Ethanol).

Ausbeute: 82%.

IR (ν in cm^{-1}): 1604 (C=N), 1668 (C=O), 2960 (CH_2).

~~MS m/e (%B): M^+ 232(31), 217(100), 199(54), 179(34), 162(69), 146(30), 119(43).~~

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 226.0 (4.38), 295.5 (4.16).

c) 3-(4-Mercaptobut-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion
(Formel Ib, Alk* = n-Butylen ($-(CH_2)_4-$), X = Mercapto,
A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

1,50 g (6,45 mmol) der nach b) hergestellten Verbindung werden in eine aus 0,6 ml konzentrierter Schwefelsäure, 1,5 ml Eisessig und 66 ml Wasser bereitete Säuremischung eingetragen und am Rückflußkühler 8 Stunden erhitzt. Der nach dem Erkalten gebildete Niederschlag wird abgefrittet, mit wenig Wasser gewaschen und nach dem Trocknen umkristallisiert. Es werden 1,43 g 3-(4-Mercaptobut-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3). F.: 157-160°C (Ethanol).

Ausbeute: 89%.

IR (ν in cm^{-1}): 1606 (NH), 1664 (C=O), 1712 (C=O), 2573 (SH), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 250(11), 217(51), 203(3), 187(4), 163(100), 146(76), 119(35).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 219,5 (4.67), 244,0 (3.97), 310.5 (3.65).

Beispiel 13

3-(5-Mercaptopent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ib, Alk* = Pentylen ($-(CH_2)_5-$), X = Mercapto,

A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff).

a) 3-(5-Hydroxypent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel XV, Alk* = Pentylen ($-(CH_2)_5-$), A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff)

6,27 g (0,03mol) des literaturbekannten 2-Methoxycarbonylaminobenzoessäure-methylester (Formel XIII, Alk = jeweils Methyl, A = Benzoring mit R^5 = Wasserstoff) werden mit 5,15 g (0,05mol) 5-Aminopentan-1-ol (Formel XIV, Alk* = Pentylen ($-(CH_2)_5-$)) 10 Minuten unter mäßiger Wärmezufuhr am Rückflußkühler erhitzt. Nach Erkalten des Ansatzes werden unter Rühren 100 ml Wasser und anschließend bis ca. pH 4 verdünnte Salzsäure hinzugefügt. Nach einiger Zeit kristallisiert nach Zugabe von wenig Ethanol das Rohprodukt aus. Der gebildete Niederschlag wird abgefrittet und mit Wasser gewaschen.

Nach dem Trocknen werden

6,18 g 3-(5-Hydroxypent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{13}H_{16}N_2O_3 \times H_2O$ (248,3 + 18,0). F.: 125-129°C (Ethanol/Wasser).

Ausbeute: 83%.

IR (ν in cm^{-1}): 1632 asymm. (NH, C=O), 1720 (C=O), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 248(10), 231(8), 218(20), 176(35), 163(100), 146(77), 119(56).

b) 3-(5-Brompent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel XVI, Alk* = Pentylen ($-(CH_2)_5-$), Hal = Brom, A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff)

2,48 g (0,01mol) der nach a) hergestellten dc-reinen Verbindung werden in 25 ml konz. Bromwasserstoffsäure eingetragen. Der Ansatz wird 30 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und

getrocknet. Es werden 2,89 g dc-reines 3-(5-Brompent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Nadeln.

$C_{13}H_{15}N_2O_2Br$ (311,2). F.: 169-172°C (Ethanol).

Ausbeute: 93%.

IR (ν in cm^{-1}): 1622 (NH), 1666 (C=O), 1712 (C=O), 2940 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ +1 313(96), 311(100).

c) 3-(5-Mercaptopent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ib, Alk^* = n-Pentylen ($-(CH_2)_5-$), X = Mercapto,

A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff)

1,55 g (5,0 mmol) der nach b) hergestellten Verbindung werden in 5 ml Methylglykol eingetragen. Es werden 0,46 g (6 mmol) Thioharnstoff hinzugefügt. Der Ansatz wird 30 Minuten am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen werden dem Reaktionsansatz 50 ml Wasser und 4%ige Natronlauge bis zum Erreichen einer alkalischen Reaktion hinzugefügt. Nach dem Aufklaren wird die Lösung filtriert und mit 10%iger Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wird gewaschen und getrocknet. Es werden 780 mg 3-(5-Mercaptopent-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion erhalten.

Farblose Kristalle.

$C_{13}H_{16}N_2O_2S$ (264,3). F.: 137-138°C (Ethanol).

Ausbeute: 59%.

IR (ν in cm^{-1}): 1636 asymm. (NH, C=O), 1726 (C=O), 2585 (SH), 2936 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 264(9), 231(46), 176(10), 163(100), 146(48), 119(26).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 220.0 (4.91), 243.5 (4.23), 310.8 (3.93).

Beispiel 14

3-(6-Mercaptohex-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel Ib, Alk^* = Hexylen ($-(CH_2)_6-$), X = Mercapto,

A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff).

Farblose Kristalle.

$C_{14}H_{18}N_2O_2S$ (278,4). F.: 140°C (Ethanol).

Ausbeute: 63% bezogen auf den letzten Syntheseschritt.

IR (ν in cm^{-1}): 1604 (NH), 1660 (C=O), 1714 (C=O), 2544 (SH), 2930 (CH_2).

MS m/e (%B): M^+ 278(9), 245(43), 163(100), 146(63), 119(45).

UV_{Ethanol} (in nm)(log ϵ): 219.5 (4.66), 244.0 (3.95), 312.0 (3.61).

Die Darstellung dieses Mercapto-Derivates erfolgte analog Beispiel 13.

Dabei wurden folgende Zwischenstoffe isoliert und charakterisiert:

a) 3-(6-Hydroxyhex-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel XV, Alk^* = Hexylen ($-(\text{CH}_2)_6-$), A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff)

Dargestellt aus 2-Methoxycarbonylaminobenzoessäuremethylester (Formel XIII, Alk = jeweils Methyl, A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff) und 6-Aminopentan-1-ol (Formel XIV, Alk^* = Pentylen ($-(\text{CH}_2)_5-$))

Farblose Kristalle.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (262,3). F.: 159-162°C (Ethanol).

Ausbeute: 83%.

IR (ν in cm^{-1}): 1620 (NH), 1646 (C=O), 1716 (C=O), 2922 (CH_2), 3464 (OH)

MS m/e (%B): M^+ 262(4), 245(4), 232(19), 176(31), 163(100), 146(69), 119(57).

b) 3-(6-Bromhex-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

(Formel XVI, Alk^* = Hexylen ($-(\text{CH}_2)_6-$), Hal = Brom, A = Benzoring mit R_5 = Wasserstoff)

Dargestellt aus der nach a) hergestellten dc-reinen Verbindung und konz. Bromwasserstoffsäure.

Farblose Kristalle.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ (325,2). F.: 150-151°C (Ethanol).

Ausbeute: 88%.

IR (ν in cm^{-1}): 1624 (NH), 1668 (C=O), 1705 (C=O).

MS m/e (%B): M^+ 326(14), 324(15), 245(44), 162(100), 146(81), 119(72).

c) 3-(6-Mercaptohex-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Dargestellt aus der nach b) gewonnenen Verbindung, Thioharnstoff, Natronlauge und Salzsäure.

Beispiel 15

Tabletten mit 50,0 mg 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-3-methyl-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält 50,0 mg Wirkstoff, 32,0 mg Mikrokristalline Cellulose, 20,0 mg Lactose, 15,0 mg Kartoffelstärke, 8,0 mg Talkum, 3,5 mg Polyvinylpyrrolidon und 1,5 mg Magnesiumstearat.

Herstellungsverfahren:

Der gepulverte Wirkstoff wird mit Mikrokristalline Cellulose, Lactose und Kartoffelstärke vermischt und mit einer 20%igen ethanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidinons gleichmäßig durchfeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm gedrückt, bei 40 °C getrocknet und erneut durch ein Sieb (Maschenweite 1,0 mm) gepreßt. Das erhaltene Granulat wird mit Talkum und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettenmasse: 130mg.

Beispiel 16

Dragees mit 35,0 mg 1-(3-Mercaptoprop-1-yl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dion

Zusammensetzung:

1 Drageekern enthält 35,0 mg Wirkstoff, 20,0 mg Mikrokristalline Cellulose, 10,0 mg Lactose, 16,5 mg Maisstärke, 5,0 mg Talkum, 2,8 mg Polyvinylpyrrolidon und 0,7 mg Magnesiumstearat.

Herstellungsverfahren:

Die mit Mikrokristalline Cellulose, Lactose und Kartoffelstärke vermischte pulverförmige Wirksubstanz wird mit einer 20%igen ethanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidinons gleichmäßig durchfeuchtet, durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm gedrückt, bei 40 °C getrocknet und nochmals durch ein Sieb (Maschenweite 1,0 mm) gepreßt.

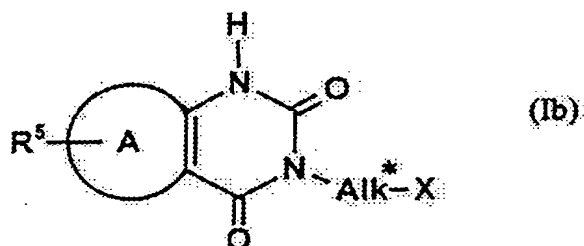
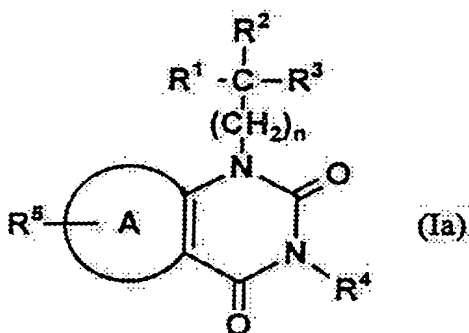
Das erhaltene Granulat wird mit Talkum und Magnesiumstearat gemischt und zu Drageekernen verpreßt.

Kernmasse: 90mg.

Die hergestellten Drageekerne werden nach üblichen Verfahren mit einer Hülle überzogen und auf übliche Weise poliert.

Patentansprüche

1. Mehrcyclische Pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-Position der allgemeinen Formel Ia und Ib,



worin bedeuten:

R¹ Methyl, Ethyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy,

R² Wasserstoff oder Methyl,

R³ Mercapto, Formylthio (-SCOH), Alkacylthio (-SCOAlk) und Hydroxyaminoacylalkylthio (-SAlkCONHOH),

Alk Alkyl (C₁-C₅; verzweigt und unverzweigt),

R⁴ H, Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl sowie (ggf. funktionalisiert) Phenyl,

n 0, 1 oder 2,

Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt und unverzweigt),

X Mercapto, Formylthio (-SCOH), Alkacylthio (-SCOAlk), Hydroxyaminoalkylthio (-SAlkNHOH),

A anellierter Benzoring mit

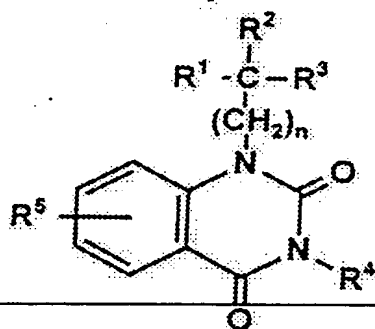
R^5 Wasserstoff, 6-Methyl, 8-Methyl, 6-Fluor, 6-Chlor, 6-Brom, 6-Methylthio oder 6,7-Dimethoxy

oder

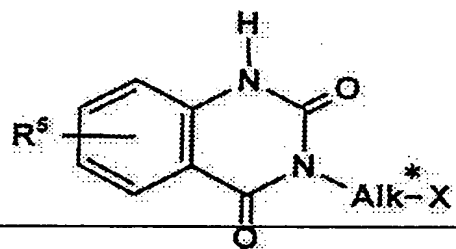
in 2,3-Position anellierter Thiophen-Ring,
der gegebenenfalls in 4,5-Position mit Dimethyl substituiert oder mit einem Cyclopenten-, Cyclohexen oder Cyclohepten-Ring kondensiert ist,

einschließlich ihrer pharmazeutisch geeigneten Salze sowie Tautomeren.

2. Chinazazolin-2,4(1H,3H)-dione mit funktionalisierten Alkylresten in 1- und/oder 3-



(IIa)



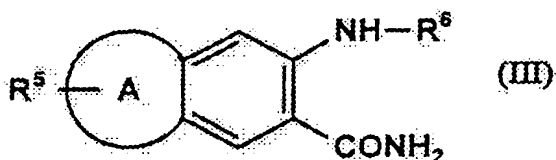
(IIb)

Position nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel IIa und IIb

mit R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Alk, Alk*, n und X wie in Anspruch 1
einschließlich ihrer pharmazeutisch geeigneten Salze sowie ihre Tautomeren.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia, Ib, IIa und IIb nach den Ansprüchen 1 und 2, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensweisen:

(A) Umsetzung von 2-(Alkenylamino)-1-carbonsäureamiden der allgemeinen Formel III,

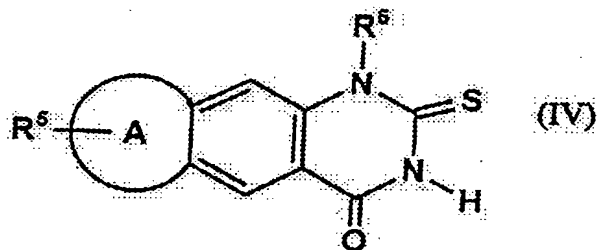


worin R_6 Alkenyl (C_3-C_6), wie z. B. Allyl, Methallyl, Crotyl, 1-Buten-4-yl, 3-Penten-1-yl und 3-Hexen-1-yl und

A und R_5 dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten, mit einem das $-C=S$ -Strukturelement übertragenden Agens, wie Thiophosgen, Thioharnstoff, Ammonium- oder Alkalithiocyanat/Salzsäure, 1,1'-Thiocarbonylbis-imidazol oder vorzugsweise Benzoylthiocyanat in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel,

- Rühren des Reaktionsansatzes,
- Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum,
- Hinzufügen von verdünnter Alkalilauge und mäßiges Erwärmen bis etwa $60^\circ C$,
- Abtrennen ungelöster Bestandteile durch Filtration,
- Abkühlen und Ansäuern des Filtrates,

- Erhitzen der erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV,

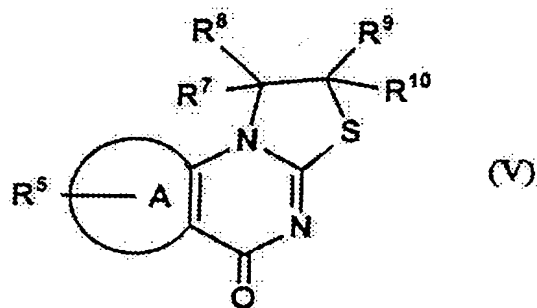


worin A, R_5 und R_6 dasselbe wie oben bedeuten,

- mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder

Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Essig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

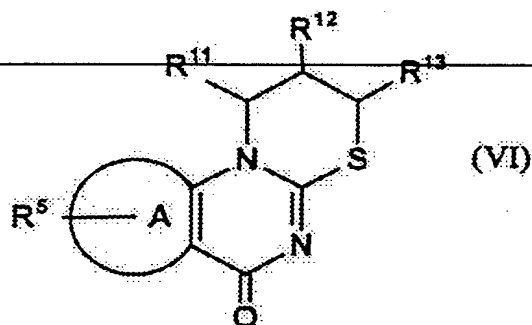
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel V,



worin

R_7 , R_8 , R_9 und R_{10} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R_5 dasselbe wie

- oben bedeuten,
- bzw. Trocknen der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel VI,



worin R_{11} , R_{12} , R_{13} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

- in einem Vakuum-Exsikkator über Kaliumhydroxyd oder
- Einrühren der obigen Verbindungen in eine verdünnte, wäßrige Natriumcarbonatlösung,

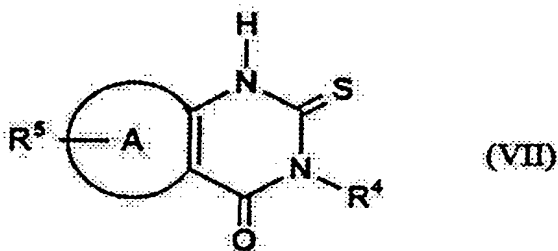
- Isolieren der Verbindungen,
- Erhitzen dieser Verbindungen in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure,
- Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren, worin R₄ ausnahmslos Wasserstoff bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia,

worin R₃ Mercapto, R⁴ Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl sowie (ggf. funktionalisiert) Phenyl, n 1 oder 2 und Alk, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

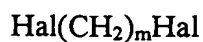
ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

B) Umsetzung von bi- und tricyclischen 3-Alkyl(bzw Benzyl oder Phenyl)-pyrimidin-4(3H)-on-2(1H)-thionen der allgemeinen Formel VII,



worin R⁴ Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl, (ggf. funktionalisiert) Phenyl und Alk, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1,ω-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,



(VIII)

worin

m 2, 3 oder 4 und

Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

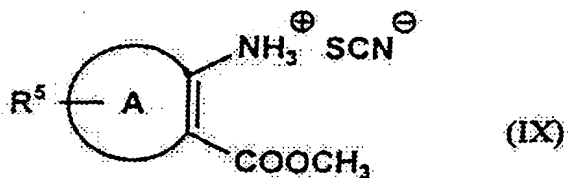
in einem aprotischen, dipolaren Lösungsmittel,

- vorzugsweise in Dimethylformamid unter Zugabe von Kaliumcarbonat, durch längeres Rühren bei Raumtemperatur,
- Zugabe von verdünnter Salzsäure,
- längerem Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Filtration der heißen Reaktionslösung,
- Abkühlen und Aufbewahren der Lösung bei 4° C
- unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R_3 Mercapto, R^4 Alk, (ggf. funktionalisiert) Benzyl, (ggf. funktionalisiert) Phenyl und Alk, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

oder

(C) Umsetzung von 2-Ammoniumcarbonsäuremethylesterthiocyanaten der allgemeinen Formel IX,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

mit 1,ω-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel VIII,

worin

m 2 oder 3 und

Hal Chlor, Brom oder Iod bedeuten,

- Erhitzen der Reaktionspartner unter Rühren bis zum Rückfluß,
 - Abkühlen und Isolieren des Niederschlages,
 - Waschen mit Diethylether und Trocknen,
 - Lösen des Niederschlages in Wasser,
-
- Filtrieren der Lösung und Zugabe von verdünnter Natronlauge bis pH 10,
 - Isolierung des ausgefallenen Niederschlages und Waschen mit Wasser,
 - Trocknen des Niederschlages und intensives Schütteln mit Chloroform,
 - Isolierung des Niederschlages und Trocknen,
 - Umkristallisieren mit einem Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol,

unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel V,

gewonnen durch Umsetzung mit Dibromethan,

worin R_7 , R_8 , R_9 und R_{10} Wasserstoff und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

bzw. der Verbindung der allgemeinen Formel VI,

gewonnen durch Umsetzung mit 1,3-Dibrompropan

worin R_{11} , R_{12} , R_{13} Wasserstoff und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel V bzw. VI in verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

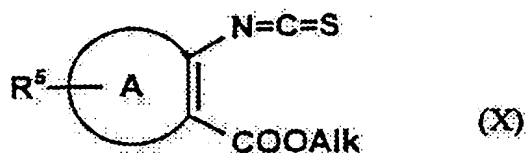
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren,

worin R_1 , R_2 , R_4 Wasserstoff, R_3 Mercapto, n 1 oder 2 und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

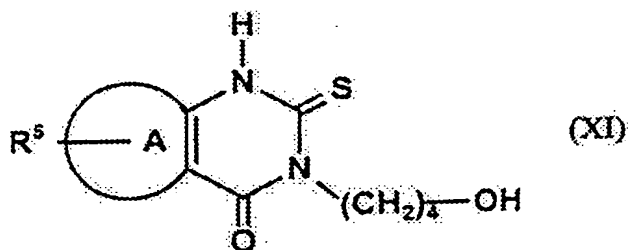
worin Alk^* n-Butylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), X Mercapto und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(D) Umsetzung von 2-Isothiocyanato-1-carbonsäureester der allgemeinen Formel X,



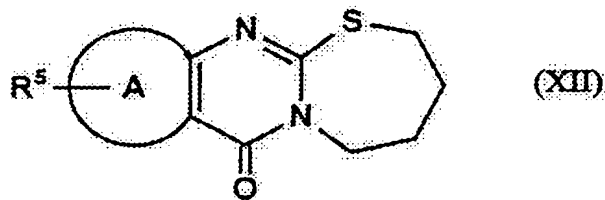
worin Alk, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,
mit 4-Aminobutan-1-ol bei Raumtemperatur unter intensivem und längerem Rühren

- Hinzufügen von Wasser unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel XI,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,

- Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XI
mit konzentrierter Mineralsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder
Schwefelsäure, oder Mischungen dieser Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisen-
säure bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes und Isolieren des Kristallisates,
- Hinzufügen von wäßriger Natriumcarbonatlösung zum Kristallisat bis etwa pH 9,
- Isolieren des Kristallisates, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der
mehrcyclischen 2,3,4,5-Tetrahydro-7H-[1,3]thiazepino[2,3-a]pyrimidin-7-one der
allgemeinen Formel XII,



worin A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Erhitzen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel XII in sehr verdünnten Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure und/oder Schwefelsäure, oder Mischungen dieser wäßrigen Mineralsäuren mit Eisessig und/oder Ameisensäure bis zum Rückfluß,

- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Waschen und Trocknen des Kristallisats

unter Erhalt der Verbindung der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren,
worin

Alk* n-Butylen (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), X Mercapto und
A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin Alk* Alkylen (C₄-C₁₂; verzweigt und unverzweigt), X Mercapto und A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten,
ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(E) Umsetzung von 2-Alkoxycarbonylamino-1-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel XIII,



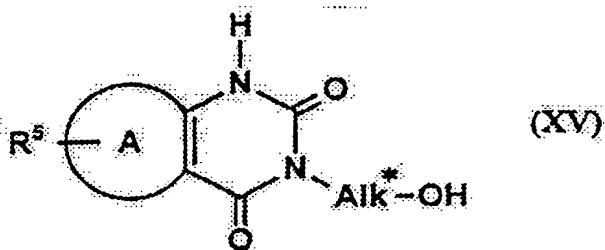
worin Alk Alkyl ($\text{C}_1\text{-C}_3$) und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit Aminoalkanolen der allgemeinen Formel XIV,

worin Alk^* Alkylen ($\text{C}_4\text{-C}_{12}$; verzweigt und unverzweigt) bedeuten,

durch Erwärmen in prinzipiell bekannter Reaktion,

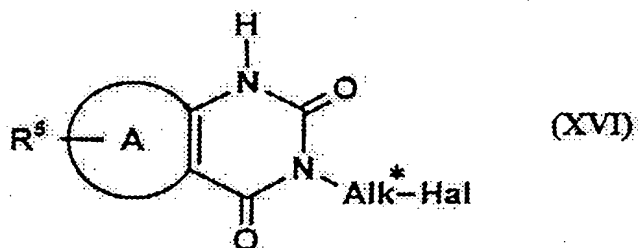
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
 - Zugabe von Wasser und verdünnter Salzsäure bis etwa pH 4,
 - Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der
-
- mehrcyclischen 3-(ω -Hydroxyalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XV,



worin Alk^* Alkylen ($\text{C}_4\text{-C}_{12}$; verzweigt und unverzweigt) und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XV mit konzentrierter Salzsäure, Phosphortrichlorid oder Phosphoroxidchlorid, vorzugsweise jedoch mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure, durch

- Erhitzen bis zum Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der mehrcyclischen 3-(ω-Haloalkyl)-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione der allgemeinen Formel XVI,



worin Hal Chlor oder Brom und Alk*, A und R₅ dasselbe wie oben bedeuten.

Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel XVI in einem hochsiedenden, polaren Lösungsmittel mit Thioharnstoff,

- Erhitzen unter Rückfluß,
- Abkühlen des Reaktionsansatzes,
- Zugeben von Wasser und verdünnter Natronlauge bis zum Erreichen eines alkalischen pH-Wertes,
- Nach Aufklaren der Lösung filtrieren und
- Zugabe von verdünnter Salzsäure bis etwa pH 3,

- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter

Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren

worin Alk* Alkylen (C_4 - C_{12} ; verzweigt und unverzweigt), X Mercapto und A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin R_3 Formylthio (-SCOH) oder Alkacylthio (-SCOAlk) und R_1 , R_2 , R_4 , Alk, n, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, sind durch folgende Verfahrensweisen gekennzeichnet:

(F) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R_3 Mercapto und R_1 , R_2 , R_4 , Alk, n, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (für Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

worin R_3 Formylthio (-SCOH) bedeutet)

bzw. mit Alkancarbonsäurechloriden ($AlkCOCl$) oder Alkancarbonsäureanhydriden ($AlkCOOCOAlk$) für Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin R_3 Alkacylthio (-SCOAlk) bedeutet,

- jeweils in Pyridin oder in
- acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,
- bei Raumtemperatur,
- Abdestillieren des Lösungsmittels,

- Zugabe von Wasser,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter

Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia oder ihrer Tautomeren, worin R_3 Formylthio oder Acylthio bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin X Formylthio (-SCOH) oder Alkacylthio (-SCOAlk) und Alk*, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(G) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

worin X Mercapto und Alk*, A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (für Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin X Formylthio (-SCOH) bedeutet)

bzw. mit Alkancarbonsäurechloriden (AlkCOCl) oder

Alkancarbonsäureanhydriden (AlkCOOCOAlk) für Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,

worin X Alkacylthio (-SCOAlk) bedeutet,

- jeweils in Pyridin oder in
- acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,
- bei Raumtemperatur,
- Abdestillieren des Lösungsmittels,
- Zugabe von Wasser,

- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter

Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib oder ihrer Tautomeren,
worin X Formylthio oder Acylthio bedeutet.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib worin R_3 bzw. X jeweils Hydroxyaminoacylalkylthio ($-SAlkCONHOH$) und R_1 , R_2 , R_4 , Alk und n bzw. Alk^* , A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten, ist durch folgende Verfahrensweise gekennzeichnet:

(H) Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib,

worin R_3 Mercapto und R_1 , R_2 , R_4 , Alk und n bzw. Alk^* A und R_5 dasselbe wie oben bedeuten,

mit α -Chloracylhydroxamsäuren,
vorzugsweise Chloracetylhydroxamsäure ($ClCH_2CONHOH$),

- jeweils in Pyridin oder in

- acetonischer Lösung, vorzugsweise in Gegenwart einer Hilfsbase,
- bei Raumtemperatur,
- Abdestillieren des Lösungsmittels,
- Zugabe von Wasser,
- Isolieren des Niederschlages, Waschen mit Wasser und Trocknen unter Erhalt der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib oder ihrer Tautomeren,

worin R_3 bzw. X Hydroxyaminoacylalkylthio bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch eine oder mehrere der nachstehenden Maßnahmen:

(a) Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Benzoylisothiocyanat erfolgen in absolutiertem Aceton.

(b) Die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel VII mit den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII erfolgen in absolutiertem Dimethylformamid mit getrocknetem Kaliumcarbonat.

5. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen oder mehrere Verbindungen nach Ansprüchen 1 und/oder 2 sowie übliche Hilfs- und Trägerstoffe

6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 4, enthaltend ein bis drei Verbindungen der Ansprüche 1 und/oder 2 sowie übliche Hilfs- und Trägerstoffe.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe als Tabletten formuliert werden.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe Bestandteil einer Salbengrundlage sind.

9. Pharmazeutische Zubereitung nach Ansprüchen 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe in einer Flüssigkeit gelöst und oral verabreicht oder injiziert werden.

10. Mittel mit kollagenaseinhibierender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen nach den Ansprüchen 1 und 2 enthalten.
